

BEST AVAILABLE COPY



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 39 38 140 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 39 38 140.4
㉔ Anmeldetag: 16. 11. 89
㉕ Offenlegungstag: 8. 8. 91

㉙ Int. Cl.⁵:
A 61 K 7/32
A 61 K 7/50
A 61 K 9/12
A 61 K 9/14
A 61 K 9/02
A 61 K 7/40
A 61 K 37/02

DE 39 38 140 A 1

㉚ Anmelder:
Beiersdorf AG, 2000 Hamburg, DE

㉛ Erfinder:
Schmucker, Robert, Dr., 2000 Hamburg, DE;
Sauermann, Gerhard, Dr., 2351 Wiemersdorf, DE;
Eigener, Ulrich, Dr., 2000 Hamburg, DE; Engel,
Walter, 2080 Pinneberg, DE

㉞ Entgegenhaltungen:

DE	35 23 478 A1
DE	34 40 423 A1
DE	20 39 074 A1
EP	03 42 486 A1
EP	01 81 578 A2

DE-Z: SAHL, H.-G.: Kationische, Lanthionin- haltige
Peptidantibiotika. In: forum mikro- biologie 9/87,
S. 330-339;
- Chemical Abstracts, Vol. 108, 1988, Ref. 220540k; DE-
Z: SAHL, H.-G.: Kationische, Lanthionin-haltige
Peptidantibiotika. In: forum mikrobiologie 9/87,
S. 330-339;
- Chemical Abstracts, Vol. 108, 1988, Ref. 220540k;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉟ Desodorierende kosmetische Mittel

㊱ Kosmetische Desodorantien, gekennzeichnet durch einen
wirksamen Gehalt an Lantibiotika, wobei die Lantibiotika
sowohl einzeln als auch im Gemisch vorliegen können.

DE 39 38 140 A 1

DE 39 38 140 A1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische Desodorantien. Solche Formulierungen dienen dazu, Körpergeruch zu beseitigen, der entsteht, wenn der an sich geruchlose frische Schweiß durch Mikroorganismen zersetzt wird. Den handelsüblichen kosmetischen Desodorantien liegen unterschiedliche Wirkprinzipien zugrunde.

Durch Adstringentien — vorwiegend Aluminiumsalze wie Aluminiumhydroxychlorid — kann die Entstehung des Schweißes unterbunden werden. Abgesehen von der Denaturierung der Hautproteine greifen die dafür verwendeten Stoffe aber drastisch in den Wärmehaushalt der Achselregion ein und sollten allenfalls in Ausnahmefällen angewandt werden.

Durch antimikrobielle Stoffe kann die Bakterienflora auf der Haut reduziert werden. Dabei sollten im Idealfalle nur die Geruch verursachenden Mikroorganismen vernichtet werden. In der Praxis hat sich aber herausgestellt, daß die gesamte Mikroflora der Haut in gleichem Maße geschädigt werden. Gelegentlich werden sogar die Mikroorganismen, die keinen Geruch verursachen, stärker geschädigt.

Schließlich kann Körpergeruch auch durch Duftstoffe überdeckt werden, die klassische Methode, die aber am wenigsten den ästhetischen Bedürfnissen des Verbrauchers gerecht wird, da die Mischung aus Körpergeruch und Parfümduft eher unangenehm riecht.

Desodorantien sollen folgende Bedingungen erfüllen:

- 1) Die biologischen Vorgänge der Haut dürfen nicht beeinträchtigt werden.
- 2) Die Desodorantien sollen keinen ausgeprägten Eigengeruch besitzen.
- 3) Sie müssen bei Überdosierung oder sonstiger nicht bestimmungsgemäßer Anwendung unschädlich sein.
- 4) Sie sollen sich nach wiederholter Anwendung nicht auf der Haut anreichern.
- 5) Sie sollen sich gut in handelsübliche kosmetische Formulierungen einarbeiten lassen.

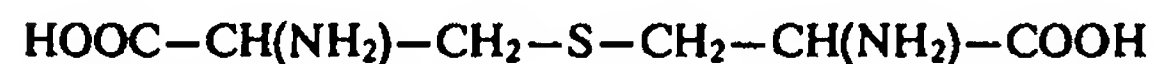
Bekannt und gebräuchlich sind sowohl flüssige Desodorantien, beispielsweise Aerosolsprays, Roll-ons und dergleichen als auch feste Zubereitungen, beispielsweise Deo-Stifte ("Sticks"), Puder, Pudersprays, Intimreinigungsmittel usw.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen. Insbesondere sollten die Desodorantien die Mikroflora der Haut weitgehend schonen, die Mikroorganismen aber, die für den Körpergeruch verantwortlich sind, selektiv reduzieren.

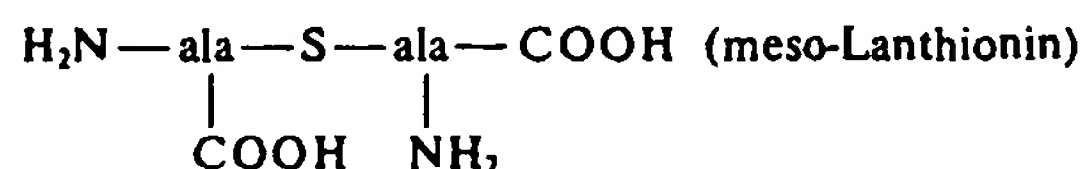
Es wurde gefunden, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, daß kosmetische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an Lantibiotika den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

Lantibiotika sind seit vielen Jahren bekannt. Es sind Polypeptide, die von Mikroorganismen synthetisiert werden und sich durch das Vorhandensein von Lanthionin in der Peptidsequenz auszeichnen.

Die Lanthionine haben folgende Strukturen:



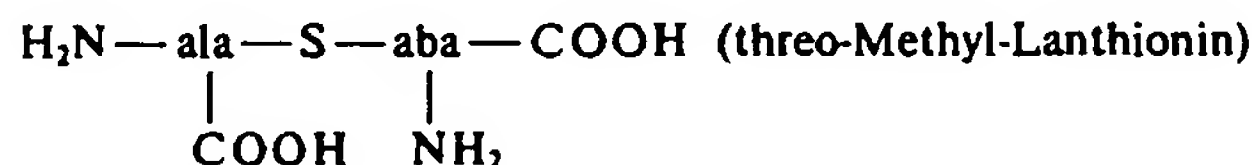
andere Schreibweise:



sowie



andere Schreibweise:



Mit diesen Lanthioninen werden in den Lantibiotika Ringstrukturen gebildet.

Beispiele für Lantibiotika sind Nisin, Epidermin, Subtilin, Cinramycin, Duramycin, Ancovenin, Gallidermin, Pep 5.

Die vorgenannten Stoffe sind an sich bekannt und können unter den Registraturnummern der Chemical Abstracts ermittelt werden:

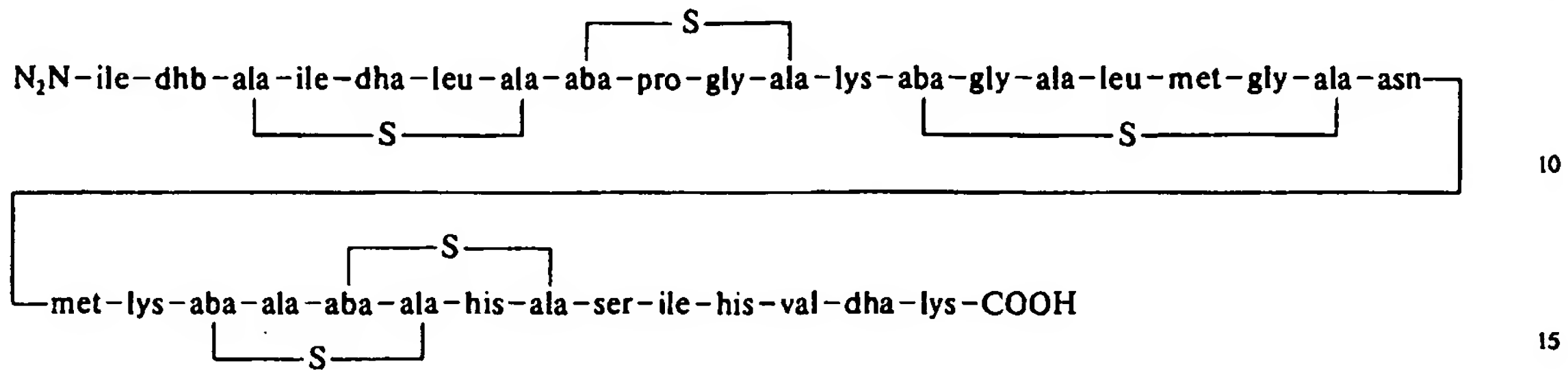
Nisin:	1414-45-5
Epidermin:	99165-17-0
Subtilin:	1393-38-0
Pep 5:	110655-58-8
Duramycin:	1391-36-2
Ancovenin:	88201-41-6
Gallidermin:	117978-77-5

BEST AVAILABLE COPY

DE 39 38 140 A1

Nisin beispielsweise ist ein Peptid aus 34 Aminosäuren, welches von *Streptococcus lactis* synthetisiert wird. Es wirkt vorwiegend gegen Micrococccen und coryneforme Bakterien. In manchen Ländern ist es ein als Lebensmittelkonservierungsstoff zugelassenes Antibiotikum (nicht in den USA und der Bundesrepublik Deutschland).

Nisin besitzt folgende Aminosäuresequenz (Primärstruktur):



wobei dhb = Dehydrobutyrin
dha = Dehydroalanin
aba = Aminobuttersäure
darstellen.

E. Gross, J.L. Morell, "The Structure of Nisin", J. Amer. Chem. Soc. 93, Ss. 4634—4637 (1971).

Epidermin ist ein Lantibiotikum das aus auf der menschlichen Haut vorkommenden Mikroorganismen isoliert wurde. Die Verwendung von Epidermin als topisch wirksames Antibiotikum/Therapeutikum wird in EP-A-01 81 578 beschrieben. Es wird zur Bekämpfung infektiöser Erkrankungen verwendet. Nur die therapeutische, nicht die kosmetische Anwendung von Epidermin ist beschrieben. 25

Gallidermin ist ein Lantibiotikum, welches sich nur durch eine Aminosäure von Epidermin unterscheidet.

Der Wirkungsmechanismus von Nisin und verwandten Lantibiotika kann wie folgt gedeutet werden: Durch Freisetzung von Autolysinen werden Zellwände zerstört. Da zudem in der Cytoplasmamembran Kanäle gebildet werden, können niedermolekulare Zellbestandteile ausdiffundieren, wodurch die (prokaryotische) Zelle vernichtet wird.

Die Richtigkeit dieser Deutung ist indes für die Erfindung ohne Belang. Es soll nur der Versuch unternommen werden, die mikrobiologischen Vorgänge zu erläutern.

Eukaryotische Zellen, also Hautzellen, Pilze usw., welche keine Zellwand besitzen, sind gegen Nisin und andere Lantibiotika resistent.

Lantibiotika sind für den Warmblüter praktisch ungiftig. Die LD50 für Nisin beispielsweise ist größer als 7 g/kg (ermittelt für Ratten und Katzen).

Es war erstaunlich und für den Fachmann nicht vorhersehbar, daß kosmetische Zusammensetzungen mit einem Gehalt an Lantibiotika gemäß der vorliegenden Erfindung

- bei der Lagerung stabil sein würden
- eine genügend hohe Halbwertszeit auf der Haut besitzen würden
- zur Anwendung als Kosmetikum geeignet sein würden
- gegen gerucherzeugende Mikroorganismen wirksam sein würden
- die symbiontische Mikroflora der Haut schonen würden.

Insbesondere war erstaunlich, daß die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nicht nur für kosmetische Zwecke geeignet sind, sondern überdies wirkungsvoller und schonender sind als die Zusammensetzungen des Standes der Technik.

Es hat sich herausgestellt, daß sich Lantibiotika erfolgreich in alle gewöhnlichen Formulierungstypen von Desodorantien einarbeiten lassen. 50

Vorzugsweise liegen die Lantibiotika in Konzentrationen von 0,1—10 000 ppm vor. Besonders bevorzugt liegen die Lantibiotika in Konzentrationen von 2—750 ppm, ganz besonders bevorzugt in Konzentrationen von 5—400 ppm, vor. Die Konzentrationsangaben beziehen sich jeweils auf den Gehalt an reinem Wirkstoff und auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

Als besonders vorteilhaft haben sich Formulierungen mit einem wirksamen Gehalt an Nisin, Epidermin und/oder Gallidermin herausgestellt. Aber auch die anderen genannten Lantibiotika sind gut für die erfindungsgemäße Verwendung geeignet.

Es ist möglich und gegebenenfalls vorteilhaft, ein Gemisch an Lantibiotika als wirksames Prinzip der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen einzusetzen.

Es ist vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auf einen pH-Bereich von 2,5—6,5 abzupuffern. Besonders günstig ist es, den pH-Wert in einem Bereich von 3,5—4,8 zu wählen.

Es kann ferner von Vorteil sein, den Zusammensetzungen Zusatzstoffe einzuverleiben, die die Stabilität der Lantibiotika erhöhen, beispielsweise Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Photostabilisatoren usw.

Ansonsten sind die üblichen Maßregeln für das Zusammenstellen von kosmetischen Formulierungen zu beachten, die dem Fachmann geläufig sind.

Die Lantibiotika können auf einfache Weise in die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingearbeitet werden. Bevorzugt werden sie in gelöster Form (z. B. als wäßrige, alkoholische oder alkoholisch-wäßrige

DE 39 38 140 A1

Lösung) den übrigen Bestandteilen der Formulierungen zugesetzt.
Die folgenden Beispiele dienen dazu, die Erfindung zu beschreiben, ohne daß beabsichtigt ist, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5	Beispiel 1	
	Pumpspray	
10	Nisin (reine Substanz)	0,25 g
	Ethanol pharm. (96%)	354,875 g
	Parfüm, Farbstoff	nach Belieben
	Wasser	auf 1 000 000 g
15	Beispiel 2	
	Pumpspray	
20	Epidermin	0,010 g
	Ethanol pharm. (96%)	354,875 g
	Parfüm, Farbstoff	nach Belieben
	Wasser	auf 1 000 000 g
25	Beispiel 3	
	Deo-Roller (Roll-on)	
30	Nisin	0,150 g
	Hydroxyethylcellulose	5,000 g
	Propylenglycol	5,000 g
	Ethanol pharm. (96%)	355,850 g
35	Parfüm, Farbstoff	nach Belieben
	Wasser	auf 1 000 000 g
40	Beispiel 4	
	Deo-Roller (Roll-on)	
45	Epidermin	0,120 g
	Hydroxyethylcellulose	5,000 g
	Propylenglycol	5,000 g
	Ethanol pharm. (96%)	355,850 g
	Parfüm, Farbstoff	nach Belieben
	Wasser	auf 1 000 000 g
50	Beispiel 5	
	Spray	
55	Nisin	0,200 g
	Ethanol pharm. (96%)	150,000 g
	Propylenglycol	50,000 g
	Dimethylether	300,000 g
60	Parfüm	nach Belieben
	Wasser	auf 1 000 000 g
65		

DE 39 38 140 A1

Beispiel 6

Spray

Epidermin	0,150 g	5
Ethanol pharm. (96%)	150,000 g	
Propylenglycol	50,000 g	
Dimethylether	300,000 g	
Parfüm	nach Belieben	10
Wasser	auf 1 000 000 g	

Beispiel 7

Spray

Nisin	0,180 g	15
Ethanol pharm. (96%)	497,160 g	
2-Octyldodecanol	2,660 g	20
Parfüm	nach Belieben	
Dimethylether	auf 1 000 000 g	

Beispiel 8

Spray

Epidermin	0,150 g	
Ethanol pharm. (96%)	497,160 g	30
2-Octyldodecanol	2,660 g	
Parfüm	nach Belieben	
Dimethylether	auf 1 000 000 g	

Beispiel 9

Nisin	1,2000 g	
Cetylstearylalkohol	20,000 g	40
2-Octyldodecanol	20,000 g	
Kaolin	200,200 g	
Talkum	200,200 g	
Aerosil	48,200 g	
Parfüm	nach Belieben	45
Reisstärke	auf 1 000 000 g	

Beispiel 10

Epidermin	1,000 g	
Cetylstearylalkohol	20,000 g	
2-Octyldodecanol	20,000 g	
Kaolin	200,200 g	55
Talkum	200,200 g	
Aerosil	48,200 g	
Parfüm	nach Belieben	
Reisstärke	auf 1 000 000 g	60

65

DE 39 38 140 A1

Beispiel 11

Waschgelkonzentrat

5	Nisin	9,000 g
	Cocoamidopropylbetain	613,300 g
	Tipa-Lauryletherslfat	306,700 g
	Kochsalz	nach Belieben
10	Parfüm, Farbstoff	nach Belieben
	Citronensäure	1,000 g
	Glycerin	10,000 g
	Wasser	auf 1 000 000 g

Beispiel 12

Waschgelkonzentrat

20	Epidermin	7,000 g
	Cocoamidopropylbetain	613,300 g
	Tipa-Laurylethersulfat	306,700 g
	Kochsalz	nach Belieben
	Parfüm, Farbstoff	nach Belieben
25	Citronensäure	1,000 g
	Glycerin	10,000 g
	Wasser	auf 1 000 000 g

30 Die Zusammensetzungen gemäß den Beispielen 1 — 12 wurden anhand des sogenannten "Sniff-Tests" beurteilt. Es wurden erfindungsgemäße Zusammensetzungen gegen Placebos, also bis auf den Gehalt an Wirksubstanz identische Zusammensetzungen getestet. Ein Kollektiv von 40 Probanden hatte die Auflage, jeweils eine Achselhöhle mit erfindungsgemäßer Zusammensetzung und die andere mit Placebo zu behandeln. Die Probanden trugen daraufhin drei Stunden lang ein Hemd mit Slipeinlagen unter den Achseln. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Slipeinlagen in separate Flaschen überführt. Der Geruch der Einlagen wurde von drei Prüfpersonen beurteilt. Der Versuch wurde als Doppelblindversuch durchgeführt, so daß weder die Probanden noch die Prüfpersonen wußten, welche Achsel mit welcher Zusammensetzung behandelt worden war.

35 Es stellte sich heraus, daß die wirkstoffhaltigen Zubereitungen in jeweils 38 von 40 Fällen subjektiv besser wirkten als die entsprechenden Placebos. In 2 von 40 Fällen gaben die Prüfpersonen an, behandelte und unbehandelte Proben würden sich nicht voneinander unterscheiden.

40

Patentansprüche

- 45 1. Kosmetische Desodorantien, **gekennzeichnet durch** einen wirksamen Gehalt an Lantibiotika, wobei die Lantibiotika sowohl einzeln als auch im Gemisch vorliegen können.
2. Kosmetische Desodorantien nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Lantibiotika gewählt werden aus der Gruppe Nisin, Epidermin, Subtilin, Cinramycin, Duramycin, Ancovenin, Pep 5, Gallidermin.
3. Kosmetische Desodorantien nach Anspruch 1 oder 2, durch einen Gehalt von 0,1 — 10 000 ppm an Lantibiotika, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierungen, gekennzeichnet.
- 50 4. Kosmetische Desodorantien nach einem der Ansprüche 1 — 3, durch einen Gehalt von 2 — 750 ppm an Lantibiotika, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierungen, gekennzeichnet.
5. Kosmetische Desodorantien nach einem der Ansprüche 1 — 4, durch einen Gehalt von 5 — 400 ppm an Lantibiotika, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, gekennzeichnet.
- 55 6. Kosmetische Desodorantien nach einem der Ansprüche 1 — 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie im sauren Bereich, vorzugsweise in einem Bereich von 2,5 — 6,5, abgepuffert sind.
7. Kosmetische Desodorantien nach einem der Ansprüche 1 — 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie in einem pH-Bereich von 3,5 — 4,8 abgepuffert sind.
8. Kosmetische Desodorantien nach einem der Ansprüche 1 — 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Deo-Sprays, Roll-ons, Pumpsprays, Tinkturen, Intimreinigungsmittel, Shampoos, Dusch- oder Badezubereitungen, Pudern, Pudersprays oder Deo-Stifte vorliegen.
- 60 9. Verwendung von Zusammensetzungen mit einem wirksamen Gehalt an Lantibiotika nach einem der Ansprüche 1 — 8 als kosmetische Desodorantien.